



УДК 015.3575.174

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-4

О.М. Нескубина¹,
С.С. Амелина²,
Т.П. Шкурят³,
Д.Е. Романов³**Поиск сайтов связывания микро РНК
в цис-регуляторных последовательностях и в SNP
в генах липидного, углеводного обмена, окислительного
и противовоспалительного гомеостаза**

- ¹ Акционерное общество Медицинский центр «ВрачЪ»,
пр. Буденновский, д. 65, г. Ростов-на-Дону, 344000, Российская Федерация
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Ростовский государственный медицинский университет»,
пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Российская Федерация
- ³ Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии
им. Д.И. Ивановского,
пр. Стачки, д. 194/1, г. Ростов-на-Дону, 344006, Российская Федерация
Автор для переписки: О.М. Нескубина (o-neskubina@yandex.ru)

Аннотация

Актуальность: Полиморфизмы и нарушение профиля экспрессии генов miRNA связывают с системными заболеваниями (аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания). **Цель исследования:** Изучение локализации сайтов связывания miRNA с mRNA в цис-регуляторных районах генов и в кодирующих последовательностях ДНК (CDS) ассоциированных в наших исследованиях с ранним и поздним атеросклерозом, а также поиск возможных локализаций сайтов связывания с микроРНК с участками генов (*PPARGC1A*; *LIPC*; *PON1*; *APOE*; *LPL*; *APOC3*; *EDN*; *TNFα*; *SERPINE1*). **Материалы и методы:** Поиск мотивов гомологичных микро РНК осуществлялся в цис-регуляторных районах изучаемых генов с помощью биоинформационного пакета MEME Suite. Известные miRNA мы взяли из электронной базы данных под названием «miRBase» (адрес сайта <http://mirbase.org/>). Из базы данных NCBI нами были получены нуклеотидные последовательности цис-регуляторных районов и интронов генов (адрес сайта <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) при помощи сочетания скриптов, IFITCH, созданных для автоматизированного получения информации от последовательностей NCBI. Ранее упомянутая нами электронная база данных «miRBase» анализировали автоматически при помощи поиска сайтов связывания в исходной последовательности, при этом мы использовали программу «MScanner». Было зарегистрировано 28645 микроРНК (<http://www.mirbase.org>). **Результаты:** Результаты биоинформационного поиска локализации мотивов гомологичных известным микроРНК перед и после гена, а также в кодирующих белок-последовательностях и интронов следующих генов: *PON1*, *APOC3*, *LIPC*, *LPL*, *APOE*, *PPARGC1A*, *TNF*, *EDN*, *SERPINE1* показал, что в генах и межгенных пространствах находится большое количество мотивов, гомологичных зрелым микро-РНК. Наибольшее абсолютное количество мотивов локализовано внутри гена *PPARGC1A* – 22 микроРНК. Однако, если рассматривать относительную частоту локализации микроРНК рассчитанную на 100000 п.н., то наибольшее число микроРНК локализовано в гене *PON1* и составляет 7.6×10^{-5} . В то время как для гена *PPARGC1A* эта частота

составляет 3.2×10^{-5} . **Заключение:** Таким образом, обнаруженные нами микроРНК локализованные в большом количестве внутри и около изучаемых генов, могут указывать на их функциональную роль в патогенезе атеросклероза.

Ключевые слова: микроРНК; цис-регуляторные последовательности; ранний и поздний атеросклероз; гены: *PON1*, *APOC3*, *LIPC*, *LPL*, *APOE*, *PPARGC1A*, *TNF*, *EDN*, *SERPIN*; сайты связывания

Для цитирования: Нескубина ОМ, Амелина СС, Шкурят ТП, и др. Поиск сайтов связывания микро РНК в цис-регуляторных последовательностях и в SNP в генах липидного, углеводного обмена, окислительного и противовоспалительного гомеостаза. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(3):24-33. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-4

Olga M. Neskubina¹,
Svetlana S. Amelina²,
Tatyana P. Shkurat³,
Dmitry E. Romanov³

Search for binding sites for micro RNA in cis-regulatory sequences and in SNP in the lipid, carbohydrate metabolism, oxidative and anti-inflammatory homeostasis genes

¹ Medical Center "Vrach",
65 Budennovskiy Ave., Rostov-on-Don, 344000, Russia

² Rostov State Medical University,
29 Nakhichevansky Ln., Rostov-on-Don, 344022, Russia

³ Southern Federal University, D.I. Ivanovsky Academy of Biology and Biotechnology,
194/1 Stachki Ave., Rostov-on-Don, 344006, Russia

Corresponding author: Olga M. Neskubina (o-neskubina@yandex.ru)

Abstract

Background: Polymorphisms and disruption of the expression profile of miRNA genes are associated with systemic diseases (autoimmune and cardiovascular diseases). **The aim of the study:** To study the localization of miRNA binding sites to mRNA in cis-regulatory regions of genes and in the coding sequences of DNA (CDS) associated in our studies with early and late atherosclerosis, and to search for possible localization of binding sites to microRNAs with gene sites (*PPARGC1A*; *LIPC*; *PON1*; *APOE*; *LPL*; *APOC3*; *EDN*; *TNFα*; *SERPINE1*). **Materials and methods:** The search for homologous micro RNA motifs was carried out in the cis-regulatory regions of the studied genes with the help of the bio-information package MEME Suite. Known miRNAs were taken from the miRBase database (<http://mirbase.org/>). Nucleotide sequences of cis-regulatory regions and gene introns were obtained from the NCBI database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) using a set of scripts, IFITCH, designed to automatically retrieve data from NCBI sequences. The "miRBase" database was analyzed using automated search for binding sites in the original sequence using the MScanner classifier. 28645 microRNAs were registered (<http://www.mirbase.org/>). **Results:** The results of the bioinformational search for the localization of motifs homologous to known microRNAs before and after the gene, as well as in the coding protein sequences and introns of the following genes: *PON1*, *APOC3*, *LIPC*, *LPL*, *APOE*, *PPARGC1A*, *TNF*, *EDN*, *SERPIN* showed that in genes and intergenic spaces there are a large number of motifs homologous to mature micro-RNA. The greatest absolute number of motifs is localized within the *PPARGC1A* gene – 22 microRNAs. However, if we consider the relative frequency

of microRNA localization calculated for 100,000 bp, then the largest number of microRNAs is localized in the PON1 gene and is 7.6×10^{-5} . While for the PPARGS1 gene the frequency is 3.2×10^{-5} . **Conclusion:** Thus, the microRNAs we detected localized in large numbers inside and near the studied genes, may indicate their functional role in the pathogenesis of atherosclerosis.

Keywords: microRNA; cis-regulatory sequences; early and late atherosclerosis; genes: PON1, APOC3, LIPC, LPL, APOE, PPARGC1A, TNF, EDN, SERPIN; binding sites

For citation: Neskubina OM, Amelina SS, Shkurat TP, et al. Search for binding sites for micro RNA in cis-regulatory sequences and in SNP in the lipid, carbohydrate metabolism, oxidative and anti-inflammatory homeostasis genes. Research Results in Biomedicine. 2019;5(3):24-33. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-4

Введение. Полиморфизмы и нарушение профиля экспрессии генов miRNA, в последние годы связывают с различными системными заболеваниями, такими как рак, аутоиммунные и сердечно-сосудистые заболевания. Ранее было показано, что сайты взаимодействия miRNA с mRNA гена расположены на всех участках гена: 3'-нетранслируемом участке (3'UTR), 5'-нетранслируемом участке (5'UTR), белок-кодирующей нуклеотидной последовательности (CDS) [1, 2]. Большинство исследований посвящено изучению взаимодействию miRNA с 3'UTR mRNA. В последние годы показано, что многие miRNA кодируются в межгенных участках ДНК и обнаружены в интронах [3, 4]. Интронные miRNA (in-miRNA) локализованы в интронах белок-кодирующих генов и транскрибируются с ДНК автономно от транскрипции pre-mRNA при наличии собственного промотора, либо вырезаются из pre-mRNA в виде pre-miRNA [5].

За несколько последних десятилетий были получены открытия, которые показывают, что РНК может работать не только в качестве функционального посланника, связывающего ДНК и белок, но также может участвовать в регулировании и может организовывать геном, также может регулировать экспрессию генов, а роль РНК непосредственно увеличивается с усложнением (увеличением сложности) организма [6, 7]. Продemonстрирована

важность РНК в эпигенетических процессах, контролирующих дифференциацию и развитие. Все эти научные открытия говорят о том, что РНК может играть главную роль в эволюции и онтогенезе человека [8, 9, 10]. Видимо, что и микроРНК играет весомую регуляторную роль в процессе формирования атеросклероза.

Целью данной работы было изучение локализации сайтов связывания miRNA с mRNA в цис-регуляторных районах генов и в кодирующих последовательностях ДНК (CDS) ассоциированных в наших исследованиях с ранним и поздним атеросклерозом, а также поиск возможных локализаций сайтов связывания с микроРНК с участками генов, в котором локализованы изучаемые полиморфизмы.

Материалы и методы. Нуклеотидные последовательности цис-регуляторных районов, CDS последовательностей и интронов генов мы получили из электронной базы данных под названием «NCBI» (адрес сайта <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Известные микроРНК выгружали из базы данных «miRBase» (<http://mirbase.org/>), в которой на момент проведения исследования было зарегистрировано 28645 микроРНК человека, далее проводили поиск сайтов связывания с помощью автоматизированной программы «MScanner» [11, 12].

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный нами анализ биоинформации показывает, что в генах и

в межгенных пространствах может находиться достаточно большое количество мотивов, гомологичных зрелым микроРНК. В таблице 1 представлены результаты биоинформационного поиска локализации мотивов гомологичных

известным микроРНК перед и после гена, а также в кодирующих белок-последовательностях и интронов следующих генов: *PON1*, *APOC3*, *LIPC*, *LPL*, *APOE*, *PPARGC1A*, *TNF*, *EDN*, *SERPIN*.

Таблица 1

Количество найденных мотивов микроРНК в цис-регуляторных районах генов ассоциированных с поздним и ранним атеросклерозом.

Table 1

Number of found microRNA motifs in cis-regulatory regions of genes associated with late and early atherosclerosis

Официальное название	Количество мотивов в окрестности гена	Количество мотивов перед геном	Количество мотивов внутри гена	Количество мотивов после гена
<i>PON1</i>	5	3	2	0
<i>APOC3</i>	11	11	0	0
<i>LIPC</i>	19	5	6	8
<i>LPL</i>	9	2	1	6
<i>APOE</i>	1	0	1	0
<i>PPARGC1A</i>	31	4	22	5
<i>SERPINE1</i>	66	40	9	17
<i>TNF</i>	7	0	0	7
<i>EDN1</i>	26	13	8	5

Как видно из представленных результатов наибольшее абсолютное количество мотивов локализовано внутри гена *PPARGC1A* – 22 микроРНК. Однако, если рассматривать относительную частоту локализации микроРНК рассчитанную на 100000 п.н., то наибольшее число микроРНК локализовано в гене *PON1* и составляет 7.6×10^{-5} . В то время как для гена *PPARGC1* эта частота составляет 3.2×10^{-5} . Относительная частота распределения мотивов микроРНК в зависимости от длины гена и изучаемого межгенного участка представлено на рисунке.

Как видно из представленных результатов, в межгенном пространстве частота локализации микроРНК значительно выше, чем внутри кодирующего участка гена и интронов.

Таким образом, обнаруженные нами микроРНК локализованные в большом количестве внутри и около изучаемых генов, могут указывать на их функциональную роль в патогенезе атеросклероза.

Анализ сайтов связывания различных типов зрелых микроРНК в межгенном пространстве и внутри исследуемых генов представлен в таблице 2.



Рис. Относительная частота распределения микро РНК в цис- регуляторных районах и внутри генов на 100000 п.н., Ряд 1-частота локализации микроРНК в межгеном пространстве, Ряд 2- частота локализации микро РНК внутри гена

Fig. The relative frequency of distribution of micro RNAs in cis-regulatory regions and within genes per 100,000 bp, Row 1 is the frequency of microRNA localization in intergenic space, Row 2 is the frequency of localization of micro RNA within the gene

Таблица 2

Сайты связывания микро-РНК

Table 2

Micro RNA binding sites

Зарегистрированное название гена	Мотивы в окрестности гена	Мотивы перед геном	Мотивы внутри гена	Мотивы после гена
<i>PON1</i>	hsa-mir-8062 hsa-mir-6867 hsa-mir-3116- hsa-mir-4277	hsa-mir-8062 hsa-mir-3116	hsa-mir-6867 hsa-mir-4277	0
<i>APOC3</i>	hsa-mir-619 (5), hsa-mir-5096(2), hsa-mir-1285, hsa-mir-1273g, hsa-mir-1273e, hsa-mir-5585	hsa-mir-619(5), hsa-mir-5096(2), hsa-mir-1285, hsa-mir-1273g, hsa-mir-1273e, hsa-mir-5585	0	0
<i>LIPC</i>	hsa-mir-5096 (7), hsa-mir-619 (6), hsa-mir-4687, hsa-mir-1285, hsa-mir-1273g, hsa-mir-1273f, hsa-mir-1972, hsa-mir-5585	hsa-mir-5096 (2), hsa-mir-4687, hsa-mir-619, hsa-mir-5585	hsa-mir-619 (2), hsa-mir-1285, hsa-mir-1273g, hsa-mir-1273f, hsa-mir-5096	hsa-mir-5096(4), hsa-mir-619 (3), hsa-mir-1972

Зарегистрированное название гена	Мотивы в окрестности гена	Мотивы перед геном	Мотивы внутри гена	Мотивы после гена
<i>LPL</i>	hsa-mir-619(2), hsa-mir-5096(2), hsa-mir-548d, hsa-mir-3674, hsa-mir-1273e, hsa-mir-548ae, hsa-mir-548ay	hsa-mir-619, hsa-mir-1273e	hsa-mir-5096	hsa-mir-548d, hsa-mir-3674, hsa-mir-619, hsa-mir-5096, hsa-mir-548ae, hsa-mir-548ay
<i>APOE</i>	hsa-mir-619	0	hsa-mir-619	0
<i>PPARGCIA</i>	hsa-mir-619 (9), hsa-mir-5096 (8), hsa-mir-5585 (3), hsa-mir-5095 (2), hsa-mir-1273g (2), hsa-mir-548n, hsa-mir-548ap, hsa-mir-3622a, hsa-mir-297, hsa-mir-548aa, hsa-mir-1273f, hsa-mir-1273e	hsa-mir-619 (2), hsa-mir-5585(2), hsa-mir-1273g	hsa-mir-5096 (6), hsa-mir-619 (5), hsa-mir-1273g (2), hsa-mir-5585 (2), hsa-mir-548ap, hsa-mir-548n, hsa-mir-5095, hsa-mir-297, hsa-mir-548aa, hsa-mir-1273f, hsa-mir-1273e	hsa-mir-619 (3), hsa-mir-5095, hsa-mir-3622a
<i>SERPINE1</i>	hsa-mir-619 (32), hsa-mir-5096 (20), hsa-mir-5585 (5), hsa-mir-5095 (3), hsa-mir-1303 (3), hsa-mir-1273g (2), hsa-mir-1285(1)	hsa-mir-619(19), hsa-mir-5096 (12) hsa-mir-5585(3), hsa-mir-1273g(2), hsa-mir-1303(2), hsa-mir-5095(1), hsa-mir-1285 (1)	hsa-mir-5096 (5), hsa-mir-619 (3), hsa-mir-1303 (1)	hsa-mir-619(10), hsa-mir-5096(3), hsa-mir-5095(2), hsa-mir-5585 (2)
<i>TNF</i>	hsa-mir-5096 (3), hsa-mir-1273h (1), hsa-mir-1285-(1), hsa-mir-619 (1), hsa-mir-5585 (1)			hsa-mir-5096(3), hsa-mir-1273h (1), hsa-mir-1285(1), hsa-mir-619 (1), hsa-mir-5585 (1)
<i>EDN1</i>	hsa-mir-619 (13), hsa-mir-5585 (4), hsa-mir-5096 (4), hsa-mir-1273h (2), hsa-mir-5095 (1), hsa-mir-1273g (1), hsa-mir-1285-(1)	hsa-mir-619 (6), hsa-mir-5585(3), hsa-mir-5096(2), hsa-mir-5095(1), hsa-mir-1273g (1)	hsa-mir-619 (5), hsa-mir-1273h (1), hsa-mir-5096 (1), hsa-mir-1285 (1)	hsa-mir-619 (2), hsa-mir-1273h (1), hsa-mir-5096(1), hsa-mir-5585 (1)

*в скобках указано количество копий сайтов связывания встречающихся более чем один раз

* in parentheses are the number of copies of binding sites occurring more than once

Как видно из таблицы, наиболее часто встречались мотивы, гомологичные, hsa-miR-619 (135 копий), hsa-miR-5096 (91 копия), hsa-miR-1273 (30 копий) hsa-miR-5585 (26 копий), hsa-miR-548 (13 копий), miR-1285 (12 копии), hsa-miR-5095 (10 копии), hsa-miR-1303 (6 копий). Большинство последовательностей встречалось в двух копиях: hsa-miR-3674 (2 копии), hsa-miR-297 (2 копии), hsa-miR-3622 (2 копии), hsa-miR-1972 (2копии), hsa-miR-4687 (2 копии), hsa-miR-4277 (2 копии), hsa-miR-3116 (2копии), hsa-miR-6867 (2копии), hsa-miR-8062 (2копии).

Ранее было показано, что сайты связывания miR-5096 локализуются на 832 таргетных матричных РНК [13]. Возможно, такое достаточно большое количество сайтов связывания говорит нам о функциональной роли miR-5096 в качестве координатора экспрессии больших генных ансамблей. Ранее было обнаружено высокое копировальное качество генов hsa-miR-619 и hsa-miR-5096, обнаружили это при проведении анализа распространения микро РНК по кругу от оси генов соматопина (*GHI*, *GHRH*, *SST*, и *IGFI*) [14].

При гипертонии была обнаружена циркулирующая микроРНК hsa-circ-0005870, которая при построении авторами генных сетей по KEGG-пути включила микроРНК hsa-miR-6807-3p, hsa-miR-5095, hsa-miR-1273g-3p, hsa-miR-5096, hsa-miR-619 -5p и их соответствующие мРНК [15, 16].

Определение miR-126, miR-155, miR-221, miR-222 в группах больных с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца подтверждает корреляцию изучаемых микроРНК с исследуемыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы [17].

Особый интерес представляют микроРНК сайты связывания, которых, были представлены в единичных случаях это: miR-8096, miR-3116-2, miR-4277, miR-566, miR-5009, miR-8069-2, miR-3133, miR-7113, miR-1304, miR-5708, miR-4496, miR-649, miR-6847, miR-1304, miR-3834, miR-

4687, miR-3674. Возможно, эти микроРНК принимают важное участие в экспрессии генов, рядом с которыми они локализованы на разных этапах онтогенеза, в разных тканях. Очевидно, не все они будут связаны с развитием атеросклероза, но они представляют большой потенциал для изучения.

Цис-регуляторные районы генов, вовлеченных в процессы развития атеросклероза содержат таргетные мишени генов микро РНК miR-548 hsa-miR-619, hsa-miR-1273, hsa-miR-5096, hsa-miR-548, hsa-miR-5585, hsa-miR-5069.

Полиморфный локус гена PON1(Gln192Arg) расположен рядом с микро-РНК hsa-miR-6867 и hsa-miR-4277. Полиморфный локус гена PPARGC1A Gly482Ser расположен рядом с микро-РНК hsa-miR-297. Внутри гена *PPARGC1A* нами была обнаружена локализация сайта связывания с miR-297. С другой стороны, показано, что микроРНК управляет непосредственно эндотелиальной клеткой, а также клетками гладких мышц кровеносных сосудов и функциями макрофага, и таким образом регулирует прогрессию атеросклероза, в частности miR-297 изменяет экспрессию гена эндотелиального фактора роста сосудов *VEGFA* [18, 19], который, в свою очередь, ассоциирован с атеросклерозом (OMIM: 192240) [20].

Заключение. Таким образом, описанные нами новые микроРНК могут реально быть вовлечены в патогенез атеросклероза. Перспективы дальнейших исследований в этой области связаны с разработкой диагностических методов, развитием новых подходов лечения этих заболеваний на основе miRNA, предсказыванием и прогнозированием эффективности терапии.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Wu N., Jin L., Cai J. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in hypertensive patients //

Clinical and Experimental Hypertension. 2017. Vol. 39(5). P. 454-459. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1273944>

2. Differential expression of MicroRNAs in endarterectomy specimens taken from patients with asymptomatic and symptomatic carotid plaques / B. Markus [et al.] // PLoS One. 2016. N 11. P. 0161632. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161632>

3. Up-regulation of microRNA-16 in glioblastoma inhibits the function of endothelial cells and tumor angiogenesis by targeting Bmi-1 / F. Chen [et al.] // Anticancer Agents Med Chem. 2016. Vol. 16(5). P. 609-620.

4. Prevalence of miRNAs in Introns and Cis Regulatory Regions of Genes of the Somatotrophic Axis in Mammals / T. Shkurat [et al.] // American Journal of Applied Sciences. 2015. Vol. 12(1). P. 1-7. DOI: [10.3844/ajassp.2015.1.7](https://doi.org/10.3844/ajassp.2015.1.7)

5. Deng L., Bradshaw A.C., Baker A.H. Role of noncoding RNA in vascular remodeling // Curr Opin Lipidol. 2016. Vol. 27(5). P. 439-48. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000336>

6. Emerging roles of circRNA_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer / H. Xie [et al.] // Oncotarget. 2016. Vol. 7(18). P. 26680-91. DOI: [10.18632/oncotarget.8589](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8589)

7. FAM83D promotes cell proliferation and motility by downregulating tumor suppressor gene FBXW7 / Z. Wang [et al.] // Oncotarget. 2013. Vol. 4(12). P. 2476-2486. DOI: [10.18632/oncotarget.1581](https://doi.org/10.18632/oncotarget.1581)

8. Circulating miR-155, miR-145 and let-7c as diagnostic biomarkers of the coronary artery disease / J. Faccini [et al.] // Sci Rep. 2017. N 7. P. 42916. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42916>

9. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs / Q. Zheng [et al.] // Nat Commun. 2016. N 7. P. 11215. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms11215>

10. Свойства интронных miRNA человека и особенности их взаимодействия с mRNA / О.А. Берилло [и др.] // Experimental Biology. 2011. Т. 50, N 4. С. 37-41.

11. Lorenzen J.M., Thum T. Long noncoding RNAs in kidney and cardiovascular diseases // Nat Rev Nephrol. 2016. Vol. 12(6). P. 360-73. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.51>

12. Оловников А.М. Биологическая эволюция на основе неслучайной изменчивости, регулируемой организмом // Биохимия. 2009. Т. 74, N 12. С. 1722-1728.

13. Zhang C.Z. Long non-coding RNA FTH1P3 facilitates oral squamous cell carcinoma progression by acting as a molecular sponge of miR-224-5p to modulate Fizzled 5 expression // Gene. 2017. Vol. 607. P. 47-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.01.009>

14. Hill A.E., Sorscher E.J. Massive microRNA sequence conservation and prevalence in human and chimpanzee introns // Genome. 2012. Vol. 3079(32884). P. 698069.

15. Оловников А.М. Роль парагенома в развитии организмов // Онтогенез. 2007. Т. 38, N 2. С. 136-158.

16. The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096, and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes / A. Ivashchenko [et al.] // BioMed research international. 2014. Vol. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/720715>

17. MicroRNA Binding Sites in Mitochondrial Genes are Associated with the Progression of Atherosclerosis / T. Shkurat [et al.] // Annals Academy of Medicine Singapore. 2016. Vol. 45(suppl), N 9. P. 174.

18. Romanov D.E., Shkurat T.P. MSCANNER – a genome-wide motif finding tool // The 7-th International Young Scientists School "System Biology and Bioinformatics", SBB-2015. P. 40.

19. Калинин М.Н., Щеглова Н.Е. МикроРНК и полиморфизм генов их биогенеза в патогенезе атеросклероза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. Т. 61, N 1. С. 43-50. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2017.01.43-50>

20. Long non-coding RNA FTH1P3 facilitates uveal melanoma cell growth and invasion through miR-224-5p / X. Zheng [et al.] // PLoS One. 2017. N 12. P. e0184746. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184746>

References

1. Wu N., Jin L., Cai J. Profiling and bioinformatics analyses reveal differential circular RNA expression in hypertensive patients. Clinical and Experimental Hypertension. 2017;39(5):454-459. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1273944>

2. Markus B, Grote K, Worsch M, et al. Differential expression of MicroRNAs in endarterectomy specimens taken from patients with asymptomatic and symptomatic carotid plaques. *PLoS One*. 2016;11:0161632. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161632>
 3. Chen F, Chen L, He H, et al. Up-regulation of microRNA-16 in glioblastoma inhibits the function of endothelial cells and tumor angiogenesis by targeting Bmi-1. *Anticancer Agents Med Chem*. 2016. Vol. 16(5). P. 609-620.
 4. Shkurat T, Romanov D, Pshenichnyy E, et al. Prevalence of miRNAs in Introns and Cis Regulatory Regions of Genes of the Somatotrophic Axis in Mammals. *American Journal of Applied Sciences*. 2015;12(1):1-7. DOI: 10.3844/ajassp.2015.1.7
 5. Deng L, Bradshaw AC, Baker AH. Role of noncoding RNA in vascular remodeling. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27(5):439-48. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000336>
 6. Xie H, Ren X, Xin S, et al. Emerging roles of circRNA_001569 targeting miR-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016;7(18):26680-91. DOI: 10.18632/oncotarget.8589
 7. Wang Z, Liu Y, Zhang P, et al. FAM83D promotes cell proliferation and motility by downregulating tumor suppressor gene FBXW7. *Oncotarget*. 2013;4(12):2476-2486. DOI: 10.18632/oncotarget.1581
 8. Faccini J, Ruidavets JB, Cordelier P, et al. Circulating miR-155, miR-145 and let-7c as diagnostic biomarkers of the coronary artery disease. *Sci Rep*. 2017;7:42916. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep42916>
 9. Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs. *Nat Commun*. 2016;7:11215. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms11215>
 10. Berillo OA, Isabekov AS, Highlenko VA, et al. [Properties of human intron miRNA and features of their interaction with mRNA]. *Experimental Biology*. 2011;50(4):37-41. Russian.
 11. Lorenzen JM, Thum T. Long noncoding RNAs in kidney and cardiovascular diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(6):360-73. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.51>
 12. Olovnikov AM. [Biological evolution based on non-random variation regulated by the body]. *Biokhimiya*. 2009;74(12):1722-1728. Russian
 13. Zhang CZ. Long non-coding RNA FTH1P3 facilitates oral squamous cell carcinoma progression by acting as a molecular sponge of miR-224-5p to modulate fizzled 5 expression. *Gene*. 2017;607:47-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.01.009>
 14. Hill AE, Sorscher EJ. Massive microRNA sequence conservation and prevalence in human and chimpanzee introns. *Genome*. 2012;3079(32884):698069.
 15. Olovnikov AM. [The role of the paragenome in the development of organisms]. *Ontogenez*. 2007;38(2):136-158.
 16. Ivashchenko A, Berillo O, Pyrkova A, et al. The properties of binding sites of miR-619-5p, miR-5095, miR-5096, and miR-5585-3p in the mRNAs of human genes. *BioMed research international*. 2014;2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/720715>
 17. Shkurat T, Timofeeva S, Demakova N, et al. MicroRNA Binding Sites in Mitochondrial Genes are Associated with the Progression of Atherosclerosis / T.P. Shkurat [et al.] // *Annals Academy of Medicine Singapore*. 2016;45((suppl)9):174.
 18. Romanov DE, Shkurat TP. MSCANNER – a genome-wide motif finding tool. In: *The 7-th International Young Scientists School "System Biology and Bioinformatics", SBB-2015*. P. 40.
 19. Kalinkin MN, Scheglova NE. [MicroRNA and gene polymorphism of their biogenesis in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Fiziologiya i Eksperimentalnaya terapiya*. 2017;61(1):43-50. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2017.01.43-50>
 20. Zheng X, Tang H, Zhao X, et al. Long non-coding RNA FTH1P3 facilitates uveal melanoma cell growth and invasion through miR-224-5p. *PLoS One*. 2017;12:e0184746. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184746>
- Информация об авторах**
Ольга Михайловна Нескубина, врач ультразвуковой диагностики АО МЦ «ВРАЧЬ», E-mail: o-neskubina@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3969-7928.
Светлана Сергеевна Амелина, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии ФПК и ППС с курсом клинической лабораторной

диагностики, генетики и лабораторной генетики ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет».

Татьяна Павловна Шкурат, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедры генетики Южного Федерального Университета, директор НИИ Биологии, ORCID: 0000-0001-6197-7374.

Дмитрий Евгеньевич Романов, младший научный сотрудник кафедры генетики Южного Федерального Университета.

Information about the authors

Olga M. Neskubina, Doctor of Ultrasonic Diagnostics, Medical Center "Doctor", E-mail: o-neskubina@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3969-7928.

Svetlana S. Amelina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of

Hematology and Transfusiology of FPC and PPS with a course of clinical laboratory diagnostics, genetics and laboratory genetics, Rostov State Medical University.

Tatyana P. Shkurat, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Genetics, Southern Federal University, Director of the Research Institute of Biology, ORCID: 0000-0001-6197-7374.

Dmitry E. Romanov, Junior Researcher, Department of Genetics, Southern Federal University.

Статья поступила в редакцию 6 января 2019 г.
Receipt date 2019 January 6.

Статья принята к публикации 15 мая 2019 г.
Accepted for publication 2019 May 15.